

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-029516

(43)Date of publication of application : 07.02.1987

(51)Int.Cl.

A61K 9/70
// A61L 15/06

(21)Application number : 60-169276

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 30.07.1985

(72)Inventor : HOSAKA YOSHIFUMI
OTSUKA SABURO
TOKUDA SHOICHI
KINOSHITA TAKASHI

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a pharmaceutical preparation having increased solubility of a drug component and containing increased amount of the drug, by using a pressure-sensitive adhesive applied to a flexible substrate and containing a water-soluble drug having an acid salt structure, and neutralizing at least a part of the pressure-sensitive adhesive with a basic substance, thereby increasing the polarity of the adhesive.

CONSTITUTION: The objective pharmaceutical preparation is composed of a flexible substrate supporting a pressure-sensitive adhesive layer containing a water-soluble or a hydrophilic drug having an acid salt structure. In the above preparation, the pressure-sensitive adhesive is composed of a copolymer containing preferably a 4W12C alkyl (meth)acrylate in an amount of $\geq 50\text{wt}\%$, and at least a part of the acidic functional group in the adhesive, e.g. carboxyl group, sulfoxyl group, etc., is neutralized with a basic substance such as alkali or alkaline earth metal hydroxide, ammonia water, triethanolamine, etc., to increase the polarity of the adhesive. The solubility of the drug into the pressure-sensitive adhesive can be increased to enable the increase in the drug content and, at the same time, the releasability and the skin-permeability of the drug can be improved.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-29516

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月7日

A 61 K 9/70
// A 61 L 15/06

6742-4C
6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 医薬製剤

⑯ 特 願 昭60-169276

⑰ 出 願 昭60(1985)7月30日

⑱ 発 明 者	保 坂 美 文	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑲ 発 明 者	大 塚 三 郎	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑳ 発 明 者	徳 田 祥 一	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉑ 発 明 者	木 之 下 隆 士	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
㉒ 出 願 人	日東電気工業株式会社	茨木市下穂積1丁目1番2号	

明 細 書

1. 発明の名称

医薬製剤

2. 特許請求の範囲

1) 柔軟な担持体上に、酸塩構造を有する水溶性又は親水性薬物を含有する感圧性接着剤層を設けてなる医薬製剤であつて、該感圧性接着剤が一部又は全部の酸性官能基を塩基性物質にて中和されていることを特徴とする医薬製剤。

2) 感圧性接着剤がアルキル基の炭素数4～12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを少なくとも50重量%含有してなる共重合体である特許請求の範囲第1項記載の医薬製剤。

3) 塩基性物質にて中和される酸性官能基がカルボキシル基及び/又はスルホキシル基である特許請求の範囲第1項記載の医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は身体皮膚面に貼付して薬物を経皮的に生体内へ投与することを目的とした医薬製剤に関

するものである。

<従来の技術>

皮膚面から薬物を経皮投与して疾患の治療又は予防を行なうための皮膚貼付製剤は、サリチル酸メチルの如き消炎鎮痛薬を含有させた湿布剤、プラスターなどから循環器系に作用する全身性薬物を含有させたものまで幅広く開発されている。

上記貼付製剤は通常、粘着性を有するように設計された高分子物質を重合反応や溶剤による溶剤などの手段によって溶液状態に調製し、この溶液に薬物を直接、あるいは溶液として添加混合したのち、担持体上に塗付乾燥して作成されている。このようにして作成された貼付製剤は直接皮膚面に貼付出来、従来セロファンなどで被覆していた密封包帯療法改良法として有効な効果を奏するものである。

<発明が解決しようとする問題点>

しかし、前記製剤に使用する高分子物質は親油性物質が多く、水溶性の薬物を溶解状態で含有させることが極めて困難であり、治療効果を有効に

発揮する量の薬物を含有させた場合、大半の薬物が未溶解状態で存在していた。従って、製剤として重要な薬物の均一な含有性、薬物放出性、皮膚接着性などが未溶解状態の薬物の存在のために劣る場合があり、水溶性薬物の高含量化及び有効な治療効果を発揮する皮膚接着性良好な皮膚貼付製剤が未だ開発されていない。

<問題点を解決するための手段>

本発明者らは上記問題点を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、酸塩構造を有する水溶性薬物を高含量で溶解させるための手段として、カルボキシル基やスルホキシル基の如き酸性官能基を有する感圧性接着剤の該官能基を塩基性物質にて中和処理して極性を高めた場合、酸塩構造を有する水溶性薬物の感圧性接着剤中への溶解性が著まり、含有量の増加が図れると共に、薬物の放出性、皮膚透過性が向上することを見出した。

即ち、本発明は柔軟な担持体上に、酸塩構造を有する水溶性又は親水性薬物を含有する感圧性接着剤層を設けてなる医薬製剤であって、該感圧性

接着剤が一部又は全部の酸性官能基を塩基性物質にて中和されていることを特徴とする医薬製剤を提供するものである。

本発明の医薬製剤に用いられる担持体は、薬物を含有した感圧性接着剤層を保持するものであり、皮膚面に貼付した際にその動きに追従でき、屈曲面に貼付した際にも異和感なく適用するために適度な柔軟性を有するものが選択される。これらの担持体としては、例えばポリエチレン、ポリエステル、ポリ(エチレン/酢酸ビニル)、ポリウレタンの如き各種プラスチックフィルムや、不織布、織布、紙、金属箔、あるいはこれら各材料を積層した積層フィルムなどが挙げられる。

本発明において薬物を含有させるための感圧性接着剤は皮膚面に長時間にわたって貼着できる皮膚接着性を有するものであり、酸塩構造を有する水溶性薬物を溶解状態にて高含量保持するために、酸性官能基を側鎖に有し、且つ該官能基の一部又は全部が塩基性物質によって中和されたものが使用される。

また、感圧性接着剤は皮膚接着性、内部凝集性、薬物の分解反応に対する安定な保持性などの点を考慮すると、アルキル基の炭素数が4~12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主成分とするアクリル系感圧性接着剤が好ましく、更に好ましくはガラス転移温度が-70~-10℃に調整されたものが接着特性などの点から選択される。

上記アクリル系感圧性接着剤としては、例えば(メタ)アクリル酸ブチルエステル、(メタ)アクリル酸ペンチルエステル、(メタ)アクリル酸ヘキシルエステル、(メタ)アクリル酸ヘプチルエステル、(メタ)アクリル酸オクチルエステル、(メタ)アクリル酸ノニルエステル、(メタ)アクリル酸デシルエステル、(メタ)アクリル酸ウンデシルエステル、(メタ)アクリル酸ドデシルエステルの如き(メタ)アクリル酸アルキルエステルの一種以上と、酸性官能基を含有する単量体との共重合体が挙げられる。

なお、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステル以外のアルキル基の炭素数4未満及び13以上

の単量体も感圧性接着剤の改質のために共重合させることができる。

酸性官能基を含有する単量体はアルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、アンモニア水やトリエタノールアミンの如き4級鹽素を有する化合物のような塩基性物質によって中和処理したのち、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合させるか、又は共重合させた後に該塩基性物質によって酸性官能基の一部又は全部を中和処理を施すものである。これらの単量体としては、例えば(メタ)アクリル酸、(イソ)クロトン酸、アリル酢酸、ビニル酢酸、フマル酸、マレイン酸、イタコン酸の如きカルボキシル基含有の単量体、エチレンスルホン酸、ステレンスルホン酸、アリルスルホン酸、アクリル酸スルホプロピルエステル、(メタ)アクリロイルオキシナフタレンスルホン酸、アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸、アクリロイルオキシベンゼンスルホン酸の如きスルホキシル基含有の単量体などが挙げられ、これらの一種以上を組み合わせて共重合成分

とする。

また、前記単量体からなる感圧性接着剤に凝集性を付加させる目的で、アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル、(メタ)アクリルアミド、ジメチルアクリルアミドの如き官能性単量体や、(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン、ビニルカプロラクタムの如きビニル系単量体を共重合させることができ、薬物の溶解性向上を目的として、アクリル酸メトキシエチルエステル、アクリル酸エトキシエチルエステル、アクリル酸ブトキシエチルエステルの如き親水性のアクリル酸アルコキシアルキルエステル単量体を共重合させることも可能である。

本発明において用いられる薬物は、その構造中に少なくとも1種以上の1級、2級、あるいは3級アミンを有し、且つ塩構造を形成している化合物、即ち酸塩構造を有する水溶性または親水性薬物であり、具体的には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル

ミン、クエン酸イソアミニル、クエン酸クロミフェン、フマル酸クレマスチンなど、

ニ) 複素環式化合物

塩酸ジフラゾン、塩酸クロニジン、塩酸フルラゼパム、塩酸モルヒネ、塩酸トリプロリジン、塩酸フェナゾピリジン、硫酸フィゾスチグミン、硫酸キニーネ、硫酸フラジオマイシン、臭化水素酸スコボラミン、硝酸テトラヒドロゾリン、酢酸トコフェロール、酒石酸水素ベントリニウム、酒石酸エルゴタミン、酒石酸ニコチンクアルコール、マレイン酸エルゴメトリン、メシル酸ベタヒスチン、クエン酸ニカメテート、リン酸ベンプロベリン、リン酸コデインなど、

ホ) 炭水化物

塩酸リンコマイシン、硫酸リボスタマイシンなど、

本発明において、上記薬物の一種以上を感圧性接着剤中に0.5～20重量%の含有量となるように配合するが、薬物単独で感圧性接着剤中に溶解しがたいときは、水及び/又はアルコール類に溶解

した薬物溶液として添加、溶解させることによつて高濃度で含有させることができる。

イ) 脂肪族化合物

塩酸メチルリスチニン、塩酸ジメチルチアムブテン、塩酸メトホルミン、リン酸トロールニトレートなど、

ロ) 脂環式化合物

塩酸シクロペントレート、塩酸ケタミン、塩酸セトラキサート、塩酸メカミルアミン、クエン酸カルベタベンチンなど、

ハ) 芳香族化合物

塩酸イソプロテレノール、塩酸ジフェニヒドラミン、塩酸ブフラノール、塩酸エフェドリン、塩酸プロプラノロール、硫酸サルブタモール、硫酸オルシブレナリン、硫酸テルブタリン、硫酸アトロピン、硝酸ロリテトラサイクリン、メシル酸ブリクノール、酒石酸水素メタラミノール、マレイン酸カルビノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ジメチンデン、乳酸プレニラ

した薬物溶液として添加、溶解させることによつて高濃度で含有させることができる。

また、本発明の医薬製剤には、薬物の経皮吸収性を促進する助剤、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、オリーブ油、尿素、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジベート、ミリスチン酸イソプロピルなど、や賦形剤、例えばチタン白、シリカなどの如き補助物質を添加することもできる。

<発明の効果>

本発明の医薬製剤は以上のように、感圧性接着剤中に存在するカルボキシル基やスルホキシル基の如き酸性官能基を塩基性物質によつて中和処理し、極性を更に高めているので、感圧性接着剤中での酸塩構造を有する水溶性又は親水性薬物の溶解性が高められ、含有量が高めることができる。

この理由は明らかでないが、薬効成分である酸塩構造を有する薬物は、酸性官能基を塩基性物質によつて中和処理した感圧性接着剤中に配合されることにより、酸塩構造を有する薬物が脂溶性の

高いフリーの構造の薬物となり、一般に親油性である感圧性接着剤層への溶解度が高まるものと推定される。

酸塩構造の薬物が上記したイオン交換反応でフリー体となり溶解性が向上することによって、医薬製剤として重要な薬物含有量の均一性、良好な経皮吸収性が得られ、特に速効性を目的とする疾患治療（例えば発作抑制など）においても薬物の高含量化によって達成出来るものである。

更に上記反応に伴ない医薬製剤中に生成する無機塩は水溶性であり保水能を有するので、皮膚面貼付時において発汗作用によって生じる水分を吸収保持し、過度のむれや、帯着性不良による脱落を防止でき、且つ薬物の皮膚透過性が向上するという効果を奏する。

また、本発明の医薬製剤を長時間にわたって皮膚面に貼付した場合でも感圧性接着剤を塩基性物質にて中和しているため、皮膚刺激性が極めて低いという効果も兼備するものである。

<実施例>

（塩酸クロニジン含有量約5%）となるように設定した。

実施例2

アクリル酸ドデシルエステル70部、メタクリル酸5部、酢酸ビニル25部からなる単量体混合物を攪拌しながら十分に窒素置換を行なった後、重合開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル0.2部を添加し、攪拌速度、外浴の冷却、希釈溶剤としてのトルエンの滴下などによって反応温度を60～65℃に制御し、8時間反応後、さらに80℃以上に昇温して2時間熟成した。

次に使用したメタクリル酸と等モル量のトリエチルアミンを加えて中和処理をした感圧性接着剤溶液を得た（Tg=-20℃）。

得られた感圧性接着剤溶液に臭化水素酸スコポラミンの水溶液を添加混合し、ポリエチレン不織布の表面に乾燥後の厚みが50μmとなるように塗布、乾燥させて本発明の医薬製剤を得た。なお、本実施例で使用した臭化水素酸スコポラミンの添加量は250μg/cm²（臭化水素酸スコポラミン含

以下に、本発明の医薬製剤を実施例によって具体的に説明する。なお、以下文中において部及び%とあるのは重量部及び重量%を意味する。

実施例1

アクリル酸2-エチルヘキシルエステル95部、アクリル酸5部からなる単量体混合物を攪拌しながら十分に窒素置換を行なった後、重合開始剤として過酸化ベンゾイル0.2部を添加し、攪拌速度、外浴の冷却、希釈溶剤としての酢酸エチルの滴下などによって反応温度を60～65℃に制御し、8時間反応後、さらに75～80℃に昇温して2時間熟成した。

次に少量の水に溶解した水酸化ナトリウム（使用したアクリル酸の $\frac{1}{2}$ モル量）を加えて中和処理をした感圧性接着剤溶液を得た（Tg=-40℃）。

得られた感圧性接着剤溶液に塩酸クロニジン水溶液を添加混合し、ポリエステルフィルム of 表面に乾燥後の厚みが40μmとなるように塗布、乾燥させて本発明の医薬製剤を得た。なお、本実施例で使用した塩酸クロニジンの添加量は200μg/cm²

有量5%）となるように設定した。

実施例3

アクリル酸ラウリルエステル90部、メタクリル酸メチルエステル5部、アクリル酸スルホプロピルナトリウム5部、水233部、ラウリル硫酸ナトリウム3部からなる混合物を攪拌しながら室温下で十分に窒素置換を行なった後、重合開始剤として過硫酸アンモニウム0.5部を添加し、60℃に昇温して重合反応を開始した。約4時間反応を続けたのち、約80℃に昇温して2時間熟成して感圧性接着剤エマルジョンを得た（Tg=-30℃）。

得られたエマルジョンを凍結、溶解することにより重合物を単離し、水で洗浄、乾燥後トルエン中に投じ感圧性接着剤溶液を得た。

得られた感圧性接着剤溶液に塩酸プロプラノール水溶液を添加混合したのち、ポリエステルフィルムの表面に乾燥後の厚みが30μmとなるように塗布、乾燥させて本発明の医薬製剤を得た。なお、本実施例で使用した塩酸プロプラノールの

添加量は $150 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (塩酸プロプラノロール含有量 5%) となるように設定した。

比較例 1～3

比較例 1～3 は実施例 1～3 に対応しており、各実施例に使用する酸性官能基を有する単量体を中和処理をしないものか、あるいは重合反応後に塩基性物質にて中和処理を施さないものを比較例とした。

各実施例及び比較例にて得られた医薬製剤について、薬物の溶解性、薬物の経日安定性、薬物の放出性、皮膚接着性、適用皮膚面のカプルの試験を行ない、その結果を第 1 表に示した。

第 1 表

	薬物 溶解性	薬物 経日安定性	薬物 放出性	皮膚 接着性	皮膚面の カプル
実施例	1	○	○	1.57	○
	2	○	○	4.03	○
	3	○	○	1.05	○
比較例	1	△	○	1.00	○
	2	×	○	1.00	○
	3	×	○	1.00	○

○：接着面積 90% 以上 △：接着面積 50% 以上、90% 未満 ×：接着面積 50% 未満

〔皮膚面のカプル〕：各試験片 (3 cm φ) をヒト背中に 24 時間貼付し、剥離 1 時間後の皮膚状態を目視にて判別し下記の如く点数を付け、10 人の平均値にて判定した。

○：平均 1.0 点未満 △：平均 1.0 点以上、2.0 点未満 ×：平均 2.0 点以上
0 点…無反応

0.5 点…わずかな紅斑

1.0 点…明らかな紅斑

2.0 点…紅斑と丘疹あるいは浮腫

3.0 点…紅斑と浮腫と丘疹あるいは小水疱

4.0 点…大水疱

第 1 表の各特性の測定方法は以下の通りである。

〔薬物溶解性〕：3 cm φ に裁断した各試験片を 25℃ の温度下に 24 時間放置し、各製剤中における薬物の結晶の有無について調べた。

○：溶解 △：一部に結晶析出

×

〔薬物の経日安定性〕：3 cm φ に裁断した各試験片を 50℃ にて 1 ヶ月保存し、メタノール抽出を行い、高速液体クロマトグラフィーにて定量した。

○：残存率 95% 以上 △：残存率 90% 以上 95% 未満 ×：残存率 90% 未満

〔薬物放出性〕：3 cm φ に裁断した各試験片をラット皮に貼付し、皮膚を介した蒸留水中への薬物の放出性を測定した。定量は高速クロマトグラフィーを使用し、24 時間における全薬物放出量を求め、対応する比較例の値を 1.0 として相対比にて示した。

〔皮膚接着性〕：各試験片 (3 cm φ) をヒト上腕部内側に貼付し、24 時間後に皮膚への接着状態を目視にて判別した。

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 鎌 居 五 郎

—115—

THIS PAGE BLANK (USPTO)